



REC'D PCT/PTU 18 FEB 2005

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

10/525182

P o t r d i l o

REC'D 01 APR 2004

WIPO PCT

C e r t i f i c a t e

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:

(22) Datum prijave (*Application Date*):

30.1.2003 (30.jan.2003)

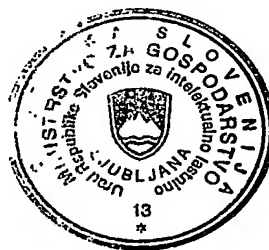
(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200300026

(54) Naziv (*Title*):

Postopek čiščenja losartana

Ljubljana, 2.2.2004



Janez Milač
svetovalec direktorja



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

1. Naslov za obveščanje:

Lek farmacevtska družba, d.o.o.
Sektor intelektualna lastnina
Verovškova 57, SI - 1526 Ljubljana, Slovenija
tel.: 580 20 05
faks: 568 21 23

šifra: pš/ 32

Potrdilo o prejemu prijave
(izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 30.1.2003

Številka prijave: P-200300026

Žig urada in podpis:



2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba, d.o.o.
Verovškova 57
SI - 1526 Ljubljana
Slovenija

3. Zastopnik:

Registrska številka:

4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Ljubo Antončič, Podmiljščakova 43 SI-1000 Ljubljana

5. Naziv izuma:

Postopek čiščenja losartana

6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

7. Dodatne zahteve:

- ☐ prijava je za patent s skrajšanim trajanjem
☐ predhodna objava patenta po preteku _____ mesecev
☐ prijava je izločena iz prijave številka:

8. Izjava:

- ☐ izjava o skupnem predstavniku:

9. Priloge:

- ☒ opis izuma, ki ima 25 strani
☒ patentni zahtevek (zahtevki), ki ima(jo) 3 strani; število zahtevkov: 24
☒ skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: 14
☒ povzetek
☐ potrdilo o plačilu prijave pristojbine
☐ potrdilo o deponiranju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati
☐ pooblastilo zastopniku
☐ generalno pooblastilo zastopniku za deponiranje pri uradu pod št.: _____
☐ potrdilo o razstavljeni prednostni pravici
☐ podatki o drugih prijaviteljih
☐ podatki o drugih izumiteljih
☐ prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v poslu
☐ prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki
☒ podatek o drugem izumitelju

REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO
URAD RS ZA INTELLEKTUALNO LASTNINO

Prejeto dne: 30-01-2003		Osebnostna oddaja: <input type="checkbox"/>
Podpis:	Češčno priporočeno dne:	
Šifra:	Poštna številka: 1918	

A. Košak

Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)

Urad RS za intelektualno lastnino
Kotnikova 6, 1000 Ljubljana

Verovškova 57
1526 Ljubljana

Telefon: 01/580 21 11
Telefaks: 01/568 35 17

Sektor intelektualna
lastnina

Telefon: 01/534 89 63
01/580 20 05
Telefaks: 01/568 21 23

29 -1-2003

Naš znak: 75/132

Vaš znak:

Priloga k zahtevi za podelitev patenta

Podatek o drugem izumitelju patenta:
POSTOPEK ČIŠČENJA LOSARTANA

Anton Čopar, Staretov trg 1 SI-1275 Smartno pri Litiji

Postopek čiščenja losartana

Področje tehnike, v katero spada izum
(IPC⁷ B01D, A61K)

Pričujoči izum spada v področje kemije heterocikličnih spojin in farmacevtske industrije ter se nanaša na nov način čiščenja 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola, znanega pod generičnim imenom losartan in priprave alkalijskih in zemljoalkalijskih soli losartana uporabnih v novem postopku čiščenja.

Tehnični problem

2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol deluje na zadnjo stopnjo kaskadnega sistema renin-angiotenzin in sicer tako, da se veže na receptor za angiotenzin II. Izkoriščajoč ta biokemijski učinek se losartan v splošnem uporablja kot učinkovito antihipertenzivno sredstvo v obliki kalijeve soli (od tu naprej losartan kalij).

Obstaja potreba po losartanu oziroma losartan kaliju visoke čistoče in po novem postopku bi ga očistili na enostavno izvedljiv in robusten način ter z visokim dobitkom in visoko čistočo. Prav tako je zaželeno imeti učinkovino v takšni obliki, da se jo enostavno vgradi v farmacevtsko formulacijo, ki zagotovi visoko biološko razpoložljivost. Za vgradnjo v farmacevtsko obliko morajo imeti učinkovine določene zelene fizikalno-kemijske lastnosti.

Stanje tehnike

Substituirani imidazoli z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem regulacije krvnega pritiska, med katere spada tudi losartan, so bili razkriti v patentih EP 253310 in US 5138069.

Vlagatelji patenta EP 253310 so na splošno zaščitili različne substituirane imidazole in njihove soli, med njimi so na splošno našteali amonijeve, kalcijeve, kalijeve in natrijeve soli, specifično pa so opisali reakcije, ki vodijo do kalijevih in natrijevih soli nekaterih substituiranih imidazolov in karakterizirali njihove produkte. Presenetljivo je, da je spojina 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol, ki so jo kasneje poimenovali losartan, v eksperimentalnem delu opisana le v rešolni, to je amfoterni obliki. Eksperimentalni del tega patenta tako navaja, da pri sintezi losartana iz cianobifenilnega intermedjata (to je iz 2-*n*-butil-4-kloro-1-[(2'-cianobifenil-4-il)-metil]-5-(hidroksimetil)imidazola) z natrijevim azidom izpade losartan v obliki rahlo rumenih kristalov. Patentna prijava omenja tudi, da so primerjali učinkovitost zniževanja krvnega pritiska natrijeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola pred in po dajanju furosemda živalim, vendar spojina v patentu ali kaki drugi objavi ni karakterizirana, niti ni vnesena v register Chemical Abstracts.

Chemical Abstracts register med spojinami z losartanovo strukturno formulo oziroma njihovimi solmi navaja losartan v osnovni, to je amfoterni, obliki; spojini s tetrahidrofuranom in s piridinom; zmes z hidroklorotiazidom, kislinska adicijska kompleksa hidroklorid in hidrobromid, od soli pa *p*-toluensulfonat in kalijevo sol ter hidroklorid kalijeve soli. To nakazuje, da ostale alkalijske in zemljoalkalijske soli losartana niso bile karakterizirane in s tem tudi ne znane njihove uporabne lastnosti.

Za vgradnjo v farmacevtsko obliko morajo imeti farmacevtske aktivne učinkovine določene želene fizikalno-kemijske lastnosti, kot so na primer: topnost v vodi in nekaterih topilih, primerna velikost delcev, stabilnost, nehigroskopskost; ki jih lahko

reguliramo z izborom prave soli, adukta, kompleksa in oblike, s tem pa dosežemo učinkovito biorazpoložljivost.

Alkalijske ali zemljoalkalijske soli losartana je možno pripraviti zaradi kislega vodikovega atoma na tetrazolskem obroču, ki ga lahko odcepimo z dovolj močno bazo, to je s takšno, s katero dosežemo pH vodne raztopine pri ekvivalentni točki, ki je glede na US 5310928 okoli $\text{pH} = 10$. EP 324377 je podal postopek za tvorbo kalijeve soli losartana s kalijevim hidroksidom, nakar je bila kalijeva sol privzeta kot najprikladnejša oblika molekule za farmacevtsko uporabo.

Podoben postopek priprave losartan kalija podaja patentna prijava WO.02094816, kjer pa za razliko od navedenega postopka ne uporabijo vodne raztopine kalijevega hidroksida ampak dodajo trden kalijev hidroksid alkoholni raztopini losartana.

Po postopku sinteze opisanem v patentih US 5130439 in US 5310928 preko substituiranih borovih soli nastane s hidrolizo 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[2'-(2-trifenilmetil-2H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil-4-il]metil]-1H-imidazola z žvepleno kislino v tetrahidrofuranu in kasnejšim spiranjem na koloni z dikalijevim hidrogenfosfatom ter s koncentriranjem sprane vodne raztopine ob dodatku *i*-propanola kristaliničen losartan kalij. Ta patent omenja tudi postopek priprave losartan kalija s sušenjem z razprševanjem.

Iz napisanega je razvidno, da se običajno kot baza pri pretvorbi losartana v losartan kalij uporabljata kalijev hidroksid in dikalijev hidrogenfosfat. V brezvodnih pogojih je na splošno možno pripraviti nekatere soli tudi z alkalijskimi ali zemljoalkalijskimi alkoholati, kar je pri nekaterih heterocikličnih spojinah glede na EP 495626 že znano, ne pa pri samem losartanu.

Ugotovljeno je bilo, da losartan kalij nastopa v dveh polimorfnih oblikah [Pharm. Res. 10 (1993), 900]. Avtorji patenta US 5608075 navajajo, da polimorfna oblika I, ki je karakterizirana z DSC endotermijo pri 229.5 °C pri segrevanju prehaja v

polimorfno obliko II, ki je karakterizirana z endotermnim maksimumom taljenja pri 273.2°.

Iz opisa patenta US 5859258 je razvidno, da zgolj določena oblika polimorfa ne zagotavlja nujno primernih fizikalno-kemijskih lastnosti. Ugotovljeno je bilo, da lahko nekontrolirana kristalizacija privede do tvorbe velikih trodimenzionalnih skupkov, ki so neprimerni za vgradnjo v farmacevtsko obliko, v smislu izuma pa navajajo zelo strogo kontroliran proces, v katerem je presenetljivo treba izpolniti kar štirinajst različnih pogojev, da zagotovijo primerno obliko delcev za farmacevtsko uporabo. Potreba po tako strogo kontroliranem procesu zaradi svoje nerobustnosti lahko v pogojih industrijske proizvodnje vodi do večjega števila napak, ki lahko bistveno vplivajo na končni produkt.

Kristalne oblike identificiramo s fizikalno-kemijskimi metodami, ki merijo parametre, ki so odvisni od molekulske sosesčine. Najbolj uporabljane metode so diferencialna termična analiza, infrardeča spektroskopija, jedrska magnetna resonanca trdnih vzorcev in rentgenska difrakcija.

Infrardeča spektroskopija je metoda, ki na podlagi absorpcije IR svetlobe detektira nizkoenergetske prehode predvsem na ravni vezi, ki so posledice molekulskih vibracij in nihanj. Te so predvsem odvisna od narave molekule in njenih vezi, nanje pa lahko vpliva tudi sosesčina molekule. Zato je postala široko sprejeta metoda za karakterizacijo polimorfov. Ni pa vedno nujno, da se različne kristalne oblike izražajo tudi v različnih IR spektrih. Razlike se lahko kažejo v prisotnosti ali odsotnosti določenih nihanj oziroma vibracij, v ojačanih ali oslabeledih trakovih in v premikih valovnih dolžin pri posameznih nihanjih oziroma vibracijah.

Jedrska ^{13}C magnetna resonanca trdnih vzorcev je primerna metoda za določevanje struktur trdnih vzorcev. Tako lahko določimo posamezne polimorfne modifikacije. Na enostaven način lahko določimo solvate, na preprost način pa lahko študiramo tudi konformacijske polimorfe. Spektre z visokimi resolucijami in signale z dobrimi intenzitetami dobimo s CP/MAS (cross-polarization / magic angle spinning spectrum) tehniko snemanja. Sedon K.R. in al, Crystal Engineering: The

Design and Application of Functional Solids, Kluwer Academic Publishers, 1999]. Pri merjenju dveh različnih polimorfov bi pričakovali, da bomo dobili dva enaka spektra, saj sta dva ogljika v obeh primerih povezana na enak način. Razlika pa se v resnici pokaže, ker se sicer enaki spojini nahajata v različnih kemijskih okoljih [Bugay D.E.: Magnetic Resonance Spectrometry v: Brittain H.G., Physical Characterization of Pharmaceutical Solids]. Najlažje določimo strukturo vzorcem, ki so čisti in vsebujejo le eno kristalno obliko. V primeru, da imamo zmes različnih oblik, pa dobimo kemijske premike, ki se lahko medsebojno prekrivajo in nas zavedejo pri določevanju kristalne strukture. Tako lahko napačno zaključimo, da imamo novo polimorfno modifikacijo.

Bistveno bolj natančno, kot z infrardečo spektroskopijo in NMR metodami za trdne vzorce, pri katerih spremembe detektiramo le na tistih atomih in vezeh, ki neposredno interferirajo s sosednjimi molekulami, lahko definiramo kristalno rešetko z rentgensko difrakcijo. Iz rentgenske uklonske slike dobro urejenega velikega kristala lahko natančno definiramo prostorsko sliko molekule, pri merjenju praškovega vzorca pa lahko odkrijemo razlike med različnimi kristalnimi rešetkami, položaja posameznih atomov pa ne moremo natančno določiti. Poleg identifikacije drugačnega urejanja molekul v kristal, kar je znak za drugačno kristalno obliko, lahko iz praškovega difraktograma dobimo tudi informacijo o stopnji urejenosti oziroma kristaliničnosti, pri čemer se slabša urejenost kaže v razširitvi trakov v difraktogramu. Skrajna oblika neurejenosti trdne snovi je amorfno stanje, ki ne kaže ponavljanja vzorca molekularne usmeritve v trdni snovi, zato pride do difuzne razpršitve rentgenske svetlobe, kar se kaže v zveznem uklanjanju v difraktogramu v celotnem merjenem območju. Z opisano metodo lahko odkrijemo, da je v snovi več različnih kristalnih oblik, lahko jim celo določimo njihovo masno razmerje. Rentgenska praškovna difrakcija je metoda za razlikovanje različnih kristalnih oblik in razlikovanje amorfne in polimorfne oblike.

Znano je, da zaradi vnosa v telo, za farmacevtske aktivne učinkovine, zahtevamo še posebno čiste snovi, da ne pride do nezaželenih in toksičnih učinkov. Substance čistimo po različnih metodah, kot so za trdne snovi, med drugim toplotne in druge prekristalizacije, preobaranja s topili ali reagenti, ekstrakcije in

spiranja, regulacije pH, kromatografske metode. Vlagatelji patenta EP 2533310 so končni produkt čistili s prekristalizacijo amfotera iz acetonitrila. Kasnejše objave kot na primer WO 9310106 in WO 9517396 navajajo bolj komplicirane in daljše postopke za zagotovitev visoke čistote losartan kalija, ki zajemajo toplotne kristalizacije amfotera in kalijeve soli, uporabo kolonske kromatografije in uporabo adsorpcijskih nosilcev. Vlagatelji patentov EP 1106611 in US 6350880 navajajo, da so te metode nezadovoljive in predlagajo čiščenje preko soli losartana z enobaznimi kislinami kot so kloridi, bromidi in *p*-toluensulfonati. Vendar gre v končni fazi za enostopenjsko prekristalizacijo iz kislinske soli v alkalijsko sol s kalijevim hidroksidom, pri čemer pride do tvorbe večjih količin kalijeve soli anionskega dela soli losartana, ki se lahko koprecipitira na losartan kalij kot nečistoča, sama kristalizacija pa se vrši v acetonitrilu, ki za zadnjo stopnjo ni priporočljivo topilo zaradi toksičnosti.

EP 324377 opisuje farmacevtske pripravke v katerih se od 1 do 500 mg losartana dnevno kombinira z drugimi substancami, na primer diuretiki ter navaja indikacijo hipertenzijo. Patentna prijava WO 9219228 pa opisuje optimizirane sestave tablet, primerne za direktno stiskanje.

Opis slik

- Slika 1: DSC krivulja kalijeve soli losartana, ki smo jo prepoznali kot obliko I
- Slika 2: DSC krivulja natrijeve soli losartana, ki smo jo izolirali v kristalinični obliki
- Slika 3: DSC krivulja magnezijeve soli losartana
- Slika 4: DSC krivulja kalcijeve soli losartana
- Slika 5: IR spekter kalijeve soli losartana, ki smo jo prepoznali kot obliko I
- Slika 6: izsek IR spektra prikazanega na Sliki 5
- Slika 7: IR spekter natrijeve soli losartana, ki smo jo izolirali v kristalinični obliki
- Slika 8: izsek IR spektra prikazanega na Sliki 7
- Slika 9: IR spekter magnezijeve soli losartana
- Slika 10: IR spekter kalcijeve soli losartana
- Slika 11: ^{13}C CP/MAS NMR meritev vzorca kalijeve soli losartana, ki smo jo prepoznali kot obliko I
- Slika 12: rentgenski praškovni difraktogram kalijeve soli losartana, ki smo jo prepoznali kot obliko I
- Slika 13: rentgenski praškovni difraktogram natrijeve soli losartana, ki smo jo izolirali v kristalinični obliki
- Slika 14: rentgenski praškovni difraktogram natrijeve soli losartana, ki smo jo pripravili v amorfni obliki
- Slika 15: rentgenski praškovni difraktogram magnezijeve soli losartana
- Slika 16: rentgenski praškovni difraktogram kalcijeve soli losartana

Opis rešitve tehničnega problema z izvedbenimi primeri

Predloženi izum opisuje čiščenje losartana s preходом amfoter – njegova sol – amfoter.

Za pripravo kakovostnih soli losartana za farmacevtsko uporabo rabimo amfoterni losartan visoke čistoče. Pri pripravi kakovostnega losartana oziroma losartan kalija visoke čistoče za pripravo gotovih farmacevtskih pripravkov se je presenetljivo izkazalo, da se doseže učinkovito očiščenje že s samim preходом amfoter – alkalijska sol – amfoter, ne da bi te intermediate še posebej čistili s kristalizacijo. Postopki preko konkretnih soli dajo različne obsege očiščenja, najbolj učinkovita pa sta postopka preko natrijeve in kalijeve soli, ki iz topil izpadeta kot kristalinični soli.

Predmet našega izuma tvori postopek čiščenja losartana in priprava soli uporabnih v opisanem postopku čiščenja, ter ima glede na znano stanje tehnike bistveno prednost, saj se je losartan kalij, pripravljen iz losartana očiščenega preko teh dveh soli izkazal za bolj čistega kot losartan kalij, ki je bil pripravljen po opisu iz WO 9310106, kateri ne dosega farmacevtske kvalitete, ni pa v tem viru navedenega nobenega postopka, ki bi ta produkt dodatno očistil. Kot je razvidno iz izvedbenih primerov, se je kot učinkovita metoda izkazalo čiščenje tako preko natrijeve soli kot preko kalijeve soli, saj smo dobili zelo čist amfoteren losartan iz katerega smo lahko pripravili čistejši losartan kalij kot po postopku opisanem v stanju tehnike. Presenetljivo je postopek preko natrijeve soli bolj robusten, saj je vpliv spremembe pH na izkoristek bistveno manjši kot pri pripravi kalijeve soli, pa tudi sam izkoristek je boljši pri pripravi natrijeve soli kot pri pripravi kalijeve soli kot podaja Tabela 1.

čiščenje	preko Na soli		preko K soli		preko Ca soli	
	čistoča	izkoristek	čistoča	izkoristek	čistoča	izkoristek
izh. losartan	98,44%		98,44%		98,44%	
sol	99,42%	82%	99,67%	77%	98,16%	91,9%
losartan	99,74%	94%	99,82%	93%	98,98%	91,0%
losartan K	99,91%	94%	99,88%	96%	99,81%	88,9%

Tabela 1: Primerjava izkoristkov in čistoč losartana očiščenega preko različnih soli

Ta pretvorba snov učinkovito očisti, tako da ima dobljeni amfoterni losartan nizek nivo nečistoč in je primeren za pripravo kalijeve soli za farmacevtsko uporabo, iz takšnega amfoternega losartana pa lahko pripravimo tudi ostale visoko kvalitetne alkalijske in zemljoalkalijske soli losartana.

V skladu s predmetom našega izuma smo surovi losartan očistili naslednjem postopku: v alkoholu raztopljen losartan smo pretvorili v kalijevo ali natrijevo sol losartana, dobljeno sol izolirali v kristalni obliki, dobljeno izolirano sol raztopili v vodi ali zmesi vode in organskega topila, dobljeni raztopini dodali anorgansko kislino do pH med okoli 3,6 in okoli 3,8, dobljeno raztopino ohladili pod okoli 10° C pri čemer se je losartan oboril ali pa smo ga izkristalizirali in tako dobljen losartan nadalje digerirali z organskim topilom.

Iz tako očiščenega losartan se da nato pripraviti losartan kalij po znanih postopkih. Na primer z dodatkom raztopine kalijevega hidroksida. Na analogen način lahko dobimo tudi druge alkalijske in zemljoalkalijske soli losartana, ki imajo bistveno manj primesi kot če bi jih pripravili iz amfoternega losartana, ki bi ga izolirali neposredno iz reakcije. Takšne soli so primerne za farmacevtsko uporabo.

Pri postopku čiščenju losartana s prehodom amfoter – alkalijska sol oziroma zemljoalkalijska sol – amfoter gre za dva podprocesa in sicer za pripravo soli in njeno izolacijo in za nadaljnjo pripravo amfotera iz te soli.

Priprava alkalijske oziroma zemljoalkalijske soli losartana in njena izolacija:

Ugotovili smo, da lahko, v skladu s prvim delom postopka, pripravimo alkalijske ali zemljoalkalijske soli losartana, če losartan raztopimo v primernem topilu, na primer v alkoholu ali zmesi alkohola in neprotičnega topila, prednostno v *i*-propanolu, tako da znaša koncentracija losartana okoli 170 g/l in pri temperaturi med okoli 38°C in okoli 40°C, dodajamo vodno raztopino hidroksida alkalijske ali zemljoalkalijske kovine do pH med okoli 9 in okoli 12,5, prednostno do pH okoli 10, tekom okoli 15 min do okoli 1 ure, prednostno tekom pol ure, nakar destiliramo, dokler ne odstranimo vse azeotropne zmesi.

Postopek priprave zemljoalkalijskih soli losartana smo podrobneje raziskali in jih pripravili tako, da smo raztopini losartana v primernem topilu ali mešanici topil, na primer v *i*-propanolu, pripravljene tako, da je znašala koncentracija losartana okoli 170 g/l, dodali brezvoden alkoholat zemljoalkalijske kovine ali hidroksid zemljoalkalijske kovine in reakcijsko zmes mešali pri povišani temperaturi med okoli 40°C in okoli 85°C, prednostno pri temperaturi refluksa.

V vseh primerih smo tako pripravljene alkalijske ali zemljoalkalijske soli losartana iz raztopin *i*-propanola oborili z nepolarnim topilom, prednostno z *n*-heptanom pri nizki temperaturi, prednostno pri temperaturi pod okoli 10°C ter jih izolirali po klasičnih postopkih. Rezultat takšne priprave sta kristalinični kalijeva in natrijeva sol in presenetljivo amorfni magnezijeva in kalcijeva sol. Kristalinična kalijeva sol je po sedanjem stanju tehnika znana oblika losartana in smo jo dokazali kot kristalno obliko I, medtem ko natrijeva sol še ni bila karakterizirana. Presenetljivo se je izkazalo, da so kristali losartan natrija večji in lepše oblikovani, če zmes topil, iz katerih izpadejo, vsebuje nekaj vode. Soli losartana v skladu s predmetom našega izuma lahko pripravimo tudi v obliki s vezano vodo, na kar lahko vplivamo z izbiro pogojev, na primer pH. Kristaliničen losartan natrij pripravljen pri pH okoli 12 zadrži med okoli 3,5% in okoli 4,5% vode tudi po sušenju in odpušča vodo šele nad okoli 100 °C.

Priprava magnezijeve soli z magnezijevim alkoholatom, na primer z magnezijevim etoksidom je prednostna, saj je uporaba magnezijevega hidroksida zaradi slabe topnosti in prevladujoče pretvorbe v netopni magnezijev oksid zelo nepraktična. Presenetljivo pa smo ugotovili, da boljše rezultate, tako glede izkoristka kot kvalitete, dobimo tudi z uporabo natrijevih ali kalijevih alkoholatov v nevodnih medijih, na primer v alkoholu, namesto uporabe vodne raztopine natrijevega ali kalijevega hidroksida, sam postopek pa je tudi manj zamuden, saj ne zahteva izganjanja vode z azeotropno destilacijo. Samo raztopino natrijevega in kalijevega alkoholata najlažje dobimo z raztapljanjem komercialno dostopnega natrijevega ali kalijevega *t*-butoksida, lahko pa tudi z dodatkom kovinskega natrija v alkohol, vendar je treba to raztopino pripraviti pred dodatkom losartana, medtem ko lahko kalijev *t*-butoxid dodamo kar v raztopino losartana v alkoholu. Izkoristek je pri znani metodi s hidroksidom občutljiv na pH in prisotnost vode, vpliv teh dveh faktorjev pa je pri tej metodi skoraj izničen, kar je posebej razvidno pri pripravi kalijeve soli.

Najprikladnejši postopek za pripravo losartan kalija je takšen, da losartan raztopimo v primernem topilu, na primer v alkoholu, prednostno v *i*-propanolu, tako da znaša koncentracija okoli 370 g/l in nakar se po dodatku kalijevega *t*-butoksida izloča kalijeva sol losartana, z dodatkom nepolarnega topila, na primer ogljikovodika, prednostno *n*-heptana pa izkoristek izločanja soli iz raztopine še povečamo. Losartan kalij izoliramo z enostavnim filtriranjem in sušenjem. Analogno pripravimo po tej metodi tudi natrijevo sol losartana, le da pri tej pretvorbi uporabimo natrijev *t*-butoxid.

Priprava losartana iz njegove zemljoalkalijske ali alkalijske soli

V skladu s postopkom čiščenju losartana s prehodom amfoter – alkalijska sol oziroma zemljoalkalijska sol – amfoter smo nadalje izbrano sol, pripravljeno po enem od opisanih postopkov, raztopili v okoli 5 do okoli 20 kratni količini vodi, prednostno, da je znašala koncentracija okoli 100 g/l, pri temperaturi od okoli 5°C do okoli 25°C, prednostno v intervalu med 21°C in 25 °C, dodali organsko topilo, prednostno etilacetat, ter nakisali z anorgansko kislino, prednostno s

koncentrirano anorgansko kislino, še posebej prednostno z žvepleno (VI) kislino do pH med okoli 3,6 in okoli 3,8, prednostno do pH okoli 3,7, nakar smo reakcijsko zmes ohladili na temperaturo okoli 0°C do okoli 15°C, prednostno pod 10°C in losartan izolirali po klasičnih postopkih.

Ugotovili smo, da sta iz zgoraj opisanih postopkov priprave soli losartana magnezijeva in kalcijeva sol amorfní, kar smo dokazali z rentgensko praškovno analizo. Na drugi strani pa se je izkazalo, da je bila tako izolirana kalijeva sol v kristalni obliki I, ki je znana iz stanja tehnike, medtem ko smo za doslej nepoznano natrijevo sol ugotovili, da je tudi kristalinična če pa smo liofilizirali njeno vodno raztopino, pa smo dobili tudi amorfen losartan natrij.

Predmet predloženega izuma so tudi farmacevtski pripravki, ki vsebujejo nove alkalijske ali zemljoalkalijske soli visoke čistote in farmacevtsko sprejemljive pomožne snovi. Farmacevtski pripravek je lahko v obliki primerni za peroralno oziroma parenteralno uporabo in se uporablja na primer za zdravljenje hipertenzije, farmacevtski pripravek, ki je predmet tega izuma je lahko tako na primer v obliki tablet, kapsul, pelet, granul in supozitorijev.

Trdne farmacevtske oblike so lahko obložene, na primer z namenom povečanja peletibilnosti ali uravnavanja razpadnosti oziroma absorpcije.

V skladu s predmetom našega izuma se da pripraviti tablete, ki so lahko obložene, na primer po postopku direktne suhe zmesi ali na primer po postopku suhe granulacije. Farmacevtsko uporabne alkalijske in zemljoalkalijske soli losartana, očiščene po opisanem postopku, se na primer zmeša z sprejemljivimi pomožnimi snovmi, na primer: laktozo, mikrokristalno celulozo, škrobom in aerosilom, magnezijev stearatom in tabletira.

Experimentalni del

Pripravljeno amorfno obliko kalijeve soli losartana smo, primerjajoč izmerjene lastnosti z literaturno dostopnimi podatki, oziroma s karakteristikami kristalinične kalijeve soli losartana, pripravljene po patentu US 5608075 ali kot je opisano v poskusih, opisali in določili z naslednjimi fizikalno-kemijskimi metodami:

- merjenje tališča
- diferencialna termična kalorimetrija
- NMR spektroskopija
- IR spektroskopija
- rentgenska praškovna difrakcija

Kristalinična kalijeva sol, ki je bila pripravljena po postopkih iz izuma skozi postopek pretvorbe amfoter – kalijeva sol – amfoter je bila prepoznana kot oblika I. in je bila enaka tisti, ki je bila pripravljena po patentu US 5608075.

Natrijeve, magnezijeve in kalcijeve soli, ki smo jih pripravili kot vmesne soli v postopku čiščenja losartana in ki so glede na sedanje stanje tehnike nepoznane, smo tudi okarakterizirali z omenjenimi fizikalno-kemijskimi metodami. Ugotovili smo, da losartan natrij, ki smo ga pripravili po zgoraj navedenih postopkih, ki so podrobneje opisani v izvedbenih primerih, obstaja v kristalni in amorfni obliki, losartan kalcij in magnezij pa sta bila identificirana samo v amorfni obliki.

1. Tališče

Za merjenje tališča smo uporabljali metodo vizualnega spremljanja na mikroskopu z ogrevalno mizico in metodo po Thieleju.

Pri kristalnem losartan kaliju je vidna sprememba okrog 230 °C, to je temperatura, ki je iz literature znana kot pretvorbena območje v obliko II.

Razlika med tališči kristaliničnega in amornega losartan natrija je razpoznavna. Kristalinična oblika ima tališče 191-196 °C, amorfna pa 171-177 °C.

Taljenja kalcijeve in magnezijeve soli pod 300 °C nismo zaznali.

2. Diferencialna termična analiza

Uporabili smo diferenčni dinamični kalorimeter Perkin Elmer Pyris 1 DSC.

Losartan kalij ima prvo endotermno spremembo nad 230 °C kar bi se skladalo s temperaturo prehod oblike I v obliko II, kar je znano iz literature. Nad temperaturo 190 °C vzorci že precej razpadejo in so zelo vizuelno spremenjeni.

Kristaliničen losartan natrij ima tališče po DSC metodi pri 195 °C, kar se ujema z meritvijo na Koflerjevem mikroskopu. Vendar lahko zaznamo večjo endotermno spremembo že na območju okrog 110 °C, sklepamo pa na izgubo kristalne vode. Amorfní losartan natrij nima teh sprememb, pretvorbe nad 240 °C pa zaznamujejo razkroj vzorcev. Že nad 150 °C pa je komaj opazen zelo raztegnjen prehod, ki ga na Koflerjevem mikroskopu opazimo kot taljenju podobno vidno spremembo med 170 in 180 °C.

DSC termogrami vzorcev losartan kalcija in losartan magnezija so pri temperaturah nad 200 °C podobni termogramom amornega losartan natrija, opazimo le razkroj vzorcev na približno enakem temperaturnem območju z nekoliko različnimi dinamikami toplotnih tokov.

DSC termogrami so prikazani v Slikah 1 do 4.

3. ¹³C CP/MAS NMR spektroskopija trdne snovi

Za snemanje vzorcev po ¹³C-NMR Solid-State CP-MAS metodi smo uporabljali napravo Varian NMR spektrometer Unity plus 300. Vzorci so bili pomerjeni s TOSS-om pri vrtenju 10 kHz, pulzu (90) 4,4 μs (tpwm=3600).

Kristalinska oblika kalijeve soli kaže ostre vrhove, kar je razvidno iz Slike 11, popis vseh kemijskih premikov je v Tabeli 1:

kemijski premik (ppm)
14,1
17,1
21,0
27,8
30,4
/
50,0 (širok)
123,8
126,5
130,3
131,7
134,6
136,1
141,7
146,6
148,1
163,0

Tabela 1: Kemijski premiki trdnega vzorca losartan kalija posnet po NMR metodi CPMAS

4. IR (infrardeča) spektroskopija

Uporabili smo infrardeči spektrometer »Bio-Rad FTS-60, Digilab-Division«.

Posneti IR spektri so razvidni iz Slik 5 do 10, najizrazitejši absorpcijski maksimumi med 1510 in 700 cm^{-1} pa so navedeni še v naslednjem tabelaričnem zapisu, pri čemer so vrednosti za obliko II kristalne kalijeve soli prevzete iz literature [Pharm. Res. 10 (1993), 900]:

krist. losartan kalij (oblika I.)	krist. losartan kalij (oblika II.)	krist. losartan natrij	amorfen losartan natrij	losartan magnezij	losartan kalcij
1507		1507	1507	1507	1508
1497		1498	1494	1495	1494
1472		1474	/	/	/
1460		1461	1460	1461	1461
1423		1426	1425	1426	1426
1406		1408	1408	1409	1409
1378		šibek	1380	1380	1380
1358	1357	1360	1358	1359	1358
1342	/	1342	/	/	/
1260		1264	1256	1258	1258
/		1140	1144	1150	1148
1133		1132	zlit	zlit	zlit
1113		1109	1108	1108	1108
1074		1080	1074	1075	1075
/		1011	1013	1014	1014
1008		1008	1006	1006	1006
996		/	/	/	/
954	/	958	954	953	954
/		949	/	/	/
934	940	937	933	934	934
886	/	/	šibek	šibek	878
844		/	/	/	/
841		839	/	/	/
826		820	824	824	824
789		785	787	787	786
763	754	753	761	760	760
zlit s763		740	743	zlit s 760	743
713	/	šibek	šibek	714	714

Tabela 3: Značilni trakovi [cm^{-1}] v IR spektrih raznih soli losartana na območju med 1550 in 700 cm^{-1}

IR spekter kristalnega losartan natrija je bolj podoben kristalnemu losartan kaliju oblike I. kot pa amorfemu losartan natriju, vendar se evidentno razlikuje od kalijeve soli z odsotnostjo vrhov pri intervalih valovnih števil 995-1000 in 870-890 cm^{-1} ter spremembami na območju med 820 in 850 cm^{-1} , identificiranimi s prisotnostma vrhov 839 ± 1 in 820 ± 1 cm^{-1} . Amorfen losartan natrij se od

kristalnega losartan natrija razlikuje po odsotnosti vrhov na območjih valovnih števil 1472 ± 5 , 1342 ± 5 in med 835 in 845 cm^{-1} .

Vse amorfne oblike soli losartana, tako natrijeva, magnezijeva kot kalcijeva imajo enak IR spekter, razlike so znotraj napake analitike in softverske zaznave vrednosti valovnega števila vrha traku in se razlikujejo od ostalih kristaliničnih soli po odsotnosti absorpcijskih trakov na območjih valovnih števil 1472 ± 5 , 1342 ± 5 in med 835 in 845 cm^{-1} . To lahko razložimo tako, da v spektru ni nobenih specifičnih trakov, ki bi bili rezultat vpliva kationa na energetska stanja vezi, ostali trakovi pa so le rezultat znotraj molekularnih dogajanj, saj so medmolekularni vplivi zaradi neurejenega amorfnega stanja razpršeni in zato nezaznavni v IR spektru.

5. Rentgenska praškovna analiza

Vzorci so bili posneti na aparaturi Philips PW1710 z refleksijsko tehniko pri pogojih: $\text{CuK}\alpha$ radiacija, območje od 2° do $37^\circ 2\theta$, korak $0.04^\circ 2\theta$, integracijski čas 1 sekunda).

Rentgenski praškovni difraktogram losartan kalija prikazan na Sliki 12 kaže izrazite trakove pri kotih, ki so iz stanja tehnike značilni za polimorfno obliko I.

Rentgenski praškovni difraktogrami losartan natrija kažejo pri amornem losartan natriju odstotnost uklonov in nedvomno amornost materiala, za razliko od kristaliničnega vzorca, ki kaže ostre trakove, ki kažejo na visoko kristaliničnost. Oba difraktograma sta prikazana na priloženih Slikah 13 in 14.

Rentgenski praškovni difraktogrami losartan magnezija in kalcija kažejo očitno amorfno strukturo vzorcev, ne glede nato na kakšen način so bili le-ti pripravljeni. Difraktograma tipičnih vzorcev magnezijeve in kalcijeve soli sta prikazana na priloženih Slikah 15 in 16.

V naslednjih izvedbenih primerih, ki pojasnjujejo, vendar v ničemer ne omejujejo našega izuma, podajamo nam znane najboljše načine priprave novih

farmacevtsko uporabnih oblik losartana z novimi metodami čiščenja in izolacije v skladu s predloženim izumom.

Poskus 1

Losartan surovi (2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]metil]-1H-imidazol)

Zmes 129,80 g 5-[2-(4'-bromometilbifenil)]-2-trifenilmetil-2H-tetrazola, 43,4 g 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1H-imidazola in 38,27 g kalijevega karbonata v 550 ml N,N-dimetilacetamida mešamo pri temperaturi 0 - 5 °C 8 ur ter pri sobni temperaturi preko noči. Zmesi dodamo 8,02 g NaBH₄ in 18 ml vode. Hladimo na sobno temperaturo in mešamo 3 ure. Reakcijsko zmes zlijemo med intenzivnim mešanjem v 1,1 l vode, filtriramo in oborino speremo z 550 ml vode. Vakuumsko sušimo čez noč pri sobni temperaturi nad silikagelom.

Dobimo 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(trifenilmetil-2H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazol, ki ga prekrystaliziramo iz klorobutana in etilacetata s končnim dobitkom reakcije in čiščenja po sušenju 66,77 g.

Raztopini 67,77 g 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(trifenilmetil-2H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil-4-il]metil]imidazola v 316 ml tetrahidrofurana (THF) dodamo med mešanjem 105,9 g 12 % HCl pri temperaturi 23°C tekom ene ure. Zmes mešamo pri sobni temperaturi čez noč. Dodajamo 30% NaOH pri temperaturi do 22°C tekom ene ure, dokler ne dosežemo pH 12,5 (cca 100 ml). Uparimo THF pri temperaturi do 60°C ter dodamo demineralizirano vodo do prvotnega volumna. Izpadlo oborino odfiltriramo, speremo z 2 x 50 ml demineralizirane vode in zavržemo. Vodno fazo ekstrahiramo z 1 x 50 ml toluena. Organsko plast ločimo in vodni fazi dodamo 124 ml etilacetata. Reakcijsko zmes med intenzivnim mešanjem nakisamo s koncentrirano H₂SO₄ pri temperaturi 21-25°C do pH 3,6-3,8. Ohladimo pod 10°C in mešamo 1 uro. Izpadlo oborino filtriramo, digeriramo s

130 ml etilacetata, ponovno filtriramo in vakuumsko sušimo pri temperaturi 50°C čez noč, pri čemer dobimo 40,8 g losartana v amfoterni obliki.

Poskus 2

Tvorba natrijeve soli losartana – metoda 1

K 40,81 g losartana iz Poskusa 1 v 235 ml *i*-propanola dodajamo raztopino 5,5 g natrijevega hidroksida v 5,7 ml vode pri temperaturi 38 - 40° C do pH 12 tekom pol ure. Oddestiliramo približno 35 ml azeotropne zmesi *i*-propanol / voda. Dodamo 140 ml *n*-heptana in mešamo pri sobni temperaturi dokler ne izpade bela oborina. Redčimo s 55 ml *n*-heptana, filtriramo, izpiramo s 110 ml *n*-heptana in sušimo v vakuumu pri 50°C, pri čemer dobimo 35,0 g natrijeve soli losartana.

Tališče: 191-196 °C

Voda po Karl-Fisherju: 4,2 %.

Vsebnost natrija 4,4 % (5,0 % na suho snov)

Poskus 3

Tvorba natrijeve soli losartana – metoda 2

K 40,81 g losartana iz Poskusa 1 v 235 ml *i*-propanola dodajamo raztopino 5,5 g natrijevega hidroksida v 5,7 ml vode pri temperaturi 38 - 40° C do pH 10 tekom pol ure. Oddestiliramo približno 35 ml azeotropne zmesi *i*-propanol / voda. Dodamo 140 ml *n*-heptana in mešamo pri sobni temperaturi dokler ne izpade bela oborina. Redčimo s 55 ml *n*-heptana, filtriramo, izpiramo s 110 ml *n*-heptana in sušimo v vakuumu pri 50°C, pri čemer dobimo 37,0 g natrijeve soli losartana.

Tališče: 190-198 °C

Voda po Karl-Fisherju: 0,3 %.

Poskus 4

Tvorba natrijeve soli losartana – metoda 3

K 40,81g losartana iz Poskusa 1 v 120 ml *i*-propanola dodamo 9,28 g natrijevega *t*-butoksida. Reakcijska zmes se zbistri. Dodamo 145 ml *n*-heptana ter mešamo pri sobni temperaturi dokler ne izpade bela oborina. Filtriramo in izpiramo s 165 ml *n*-heptana. Sušimo pri 40°C v vakuumu, pri čemer dobimo 37,0 g natrijeve soli losartana.

Tališče: 191-196 °C

Vsebnost natrija 4,7 % (5,2 % na suho snov)

Poskus 5

Tvorba kalijeve soli losartana – metoda 1

K 40,81 g losartana iz Poskusa 1 v 235 ml *i*-propanola dodajamo raztopino 5,5 g kalijevega hidroksida v 5,7 ml vode pri temperaturi 38-40°C do pH 12 tekom pol ure. Oddestiliramo približno 35 ml azeotropne zmesi *i*-propanol / voda. Dodamo 141,5 ml *n*-heptana in mešamo pri sobni temperaturi dokler ne izpade bela oborina. Redčimo z 54 ml *n*-heptana, filtriramo, izpiramo z 108 ml *n*-heptana in sušimo v vakuumu pri 50°C, pri čemer dobimo 21,36 g losartan kalija.

Poskus 6

Tvorba kalijeve soli losartana – metoda 2

K 10,2 g losartana iz Poskusa 1 raztopljenega v 59 ml *i*-propanola dodajamo raztopino 1,4 g kalijevega hidroksida v 1,5 ml vode pri temperaturi 38-40°C do pH

10 tekom pol ure. Oddestiliramo približno 19 ml azeotropne zmesi *i*-propanol/voda. Dodamo 36 ml *n*-heptana in mešamo pri sobni temperaturi dokler ne izpade bela oborina. Redčimo z 14 ml *n*-heptana, filtriramo, izpiramo z 26 ml *n*-heptana in sušimo v vakuumu pri 50°C, pri čemer dobimo 8,57 g losartan kalija.

Poskus 7

Tvorba kalijeve soli losartana – metoda 3

K 40,81 g losartana iz Poskusa 1 v 110 ml *i*-propanola dodamo 10,86 g kalijevega *t*-butoksida pri temperaturi med 10°C in 25°C. Reakcijska zmes se zbistri, nakar izpade gosta, bela oborina. Dodamo 150 ml *n*-heptana ter mešamo pri sobni temperaturi 1 uro. Filtriramo in izpiramo s 75 ml *n*-heptana. Vakuumsko sušimo pri temperaturi 50°C čez noč, pri čemer dobimo 43,25 g losartan kalija

Poskus 8

Tvorba magnezijeve soli losartana

K 40,81 g losartana iz Poskusa 1 v 235 ml *i*-propanola dodamo 6,07 g magnezijevega etoksida in mešamo pri temperaturi refluxa preko noči. Vroče filtriramo, dodamo 650 ml *n*-heptana in hladimo na sobno temperaturo, da se izobori produkt. Filtriramo in spiramo s 110 ml *n*-heptana. Sušimo v vakuumu pri 50°C, pri čemer dobimo 37,9 g magnezijeve soli losartana.

Tališče: nad 300 °C

Vsebnost magnezija 2,9 % (3,2 % na suho snov).

Poskus 9

Tvorba kalcijeve soli losartana

K 40,81 losartana iz Poskusa 1 v 235 ml *i*-propanola dodamo 3,92 g kalcijevega hidroksida. Mešamo pri temperaturi refluxa 1 uro in vroče filtriramo. Filtratu dodamo 410 ml *n*-heptana in ohladimo na sobno temperaturo. Topilo oddekaniramo od smolnatega preostanka in dodamo 820 ml *n*-heptana. Mešamo pri 10°C dokler ne izkristalizira bela oborina. Filtriramo, izpiramo z 110 ml *n*-heptana ter sušimo v vakuumu pri 50°C, pri čemer dobimo 39,2 g kalcijeve soli losartana.

Tališče: nad 300°C.

Vsebnost kalcija 4,0 % (4,7 % na suho snov).

Poskus 10

Losartan čiščen – metoda 1

35 g natrijeve soli losartana raztapljamo v 350 ml vode, dodamo 106 ml etilacetata in nakisamo pri temperaturi 21-25°C do pH 3,6-3,8 s koncentrirano žveplovo kislino. Ohladimo pod 10° in mešamo 1 uro. Izpadlo oborino filtriramo, digeriramo s 120 ml etilacetata, ponovno filtriramo in vakuumsko sušimo pri temperaturi 50°C preko noči, pri čemer dobimo 29,3 g losartana.

Poskus 11

Losartan čiščen – metoda 2

42,66 g kalijeve soli losartana raztopimo v 430 ml vode, dodamo 130 ml etilacetata in nakisamo pri temperaturi 21°C-25°C do pH 3,6-3,8 s koncentrirano žveplovo kislino. Ohladimo pod 10°C in mešamo 1 uro. Izpadlo oborino filtriramo, digeriramo

s 145 ml etilacetata, ponovno filtriramo in vakuumsko sušimo pri temperaturi 50°C preko noči, da dobimo 36,6 g losartana.

Poskus 12

Losartan čiščen – metoda 3

37,9 g magnezijeve soli losartana topimo v 388 ml demineralizirane vode, dodamo 120 ml etilacetata in nakisamo pri temperaturi 21°-25°C do pH 3,6-3,8 s koncentrirano žveplovo kislino. Ohladimo pod 10°C in mešamo 1 uro. Izpadlo oborino filtriramo, digeriramo s 130 ml etilacetata, ponovno filtriramo in vakuumsko sušimo pri temperaturi 50°C preko noči, da dobimo 32,3 g losartana.

Poskus 13

Losartan čiščen – metoda 4

38,0 g kalcijeve soli losartana topimo v 380 ml vode, dodamo 115 ml etilacetata in nakisamo pri temperaturi 21°- 25°C do pH 3,6-3,8 s koncentrirano žveplovo kislino. Ohladimo pod 10°C in mešamo 1 uro. Izpadlo oborino filtriramo, digeriramo s 130 ml etilacetata, ponovno filtriramo in vakuumsko sušimo pri temperaturi 50°C preko noči, da dobimo 36,2 g losartana.

Poskus 14

Priprava farmacevtsko uporabnega losartan kalija preko kristalnega losartan natrija

K 20,4 g surovega losartana (kromatografska čistost 98,73 %) v 120 ml *i*-propanola dodajamo raztopino 2,75 g natrijevega hidroksida v 2,9 ml vode pri temperaturi 38-40°C do pH 10 tekom pol ure. Oddestiliramo približno 18 ml azeotropne zmesi *i*-propanol / voda. Dodamo 70 ml *n*-heptana in mešamo pri

sobni temperaturi dokler ne izpade bela oborina. Redčimo z 28 ml *n*-heptana, filtriramo, izpiramo s 55 ml *n*-heptana in sušimo v vakuumu pri 50°C, pri čemer dobimo 18.5 g kristalinične natrijeve soli losartana (izkoristek 87 %, kromatografska čistost 99,42 %).

Dobljeno substanco raztapljamo v 85 ml vode, dodamo 56 ml etilacetata in nakisamo pri temperaturi 21-25°C do pH 3,6-3,8 s koncentrirano žveplovo kislino. Ohladimo pod 10° in mešamo 1 uro. Zpadlo oborino filtriramo, digeriramo s 64 ml etilacetata, ponovno filtriramo in vakuumsko sušimo pri temperaturi 50°C preko noči, pri čemer dobimo 16,5 g losartana (izkoristek faze 94 %, kromatografska čistost 99,74 %).

Dobljeni produkt raztopimo v 45 ml *i*-propanola dodamo 4,39 g kalijevega *t*-butoksida pri temperaturi med 10°C in 25°C. Reakcijska zmes se zbistri, nakar izpade gosta, bela oborina. Dodamo 60 ml *n*-heptana ter mešamo pri sobni temperaturi 1 uro. Filtriramo in izpiramo z 30 ml *n*-heptana. Vakuumsko sušimo pri temperaturi 50°C čez noč, pri čemer dobimo 16,9 g losartan kalija (izkoristek faze je 94 %, kromatografska čistost 99,91%, celokupen izkoristek je 77%).

Poskus 15

Priprava farmacevtsko uporabnega losartan kalija preko kristalnega losartan kalija

Kot je že opisano v poskusu 4 k 10,2 g losartana iz Poskusa 1 (kromatografska čistost 98,73 %) v 59 ml *i*-propanola dodajamo raztopino 1,4 g kalijevega hidroksida v 1,5 ml vode pri temperaturi 38-40°C do pH 10 tekom pol ure. Oddestiliramo približno 19 ml azeotropne zmesi *i*-propanol / voda. Dodamo 36 ml *n*-heptana in mešamo pri sobni temperaturi dokler ne izpade bela oborina. Redčimo z 14 ml *n*-heptana, filtriramo, izpiramo z 26 ml *n*-heptana in sušimo v vakuumu pri 50°C, pri čemer dobimo 8,57 g losartan kalija. (izkoristek: 77 %, kromatografska čistost 99,67%).

Dobljeno kalijevo sol losartana raztopimo v 86 ml vode, dodamo 26 ml etilacetata in nakisamo pri temperaturi 21°-25°C do pH 3,6-3,8 s koncentrirano žveplovo kislino. Ohladimo pod 10°C in mešamo 1 uro. Izpadlo oborino filtriramo, digeriramo s 29 ml etilacetata, ponovno filtriramo in vakuumsko sušimo pri temperaturi 50°C preko noči, da dobimo 7,35 g losartana (izkoristek faze 93%, kromatografska čistost 99,82%).

Dobljeni produkt raztopimo v 20 ml *i*-propanola dodamo 1,96 g kalijevega *t*-butoksida pri temperaturi med 10°C in 25°C. Reakcijska zmes se zbistri, nakar izpade gosta, bela oborina. Dodamo 27 ml *n*-heptana ter mešamo pri sobni temperaturi 1 uro. Filtriramo in izpiramo z 13 ml *n*-heptana. Vakuumsko sušimo pri temperaturi 50°C čez noč, pri čemer dobimo 7,66 g losartan kalija (izkoristek faze je 96 %, kromatografska čistost 99,88%, celokupen izkoristek je 69%).

Poskus 16

Primerjalni poskus priprave kalijeve soli po znanem stanju tehnike

K 40,81 g losartana (kromatografska čistost 98,73%) v 153 ml *i*-propanola dodajamo zmes 10 g kalijevega hidroksida, 5,1 ml vode in 100 ml *i*-propanola pri temperaturi 38-40°C do pH 10-11 tekom pol ure. Oddestiliramo približno 140 ml topila (zmes *i*-propanol / voda) in dodamo 92 ml *n*-heptana. Mešamo pri sobni temperaturi dokler ne izpade bela oborina. Redčimo z 54 ml *n*-heptana, filtriramo, izpiramo z 70 ml *n*-heptana in sušimo v vakuumu pri 50°C, pri čemer dobimo 38,4 g losartan kalija (izkoristek: 86 %, kromatografska čistost: 99,67%).

Patentni zahtevki

1. Natrijeva sol losartana.
2. Natrijeva sol losartana po zahtevku 1, označena s tem, da obstaja v kristalni obliki in ima njen rentgenski praškovni difraktogram uklone pri $2\theta = 6,2^\circ, 14,5^\circ, 18,2^\circ, 18,8^\circ, 21,6^\circ, 23,5^\circ, 24,8^\circ$ in $25,5^\circ$.
3. Natrijeva sol losartana po zahtevku 1, označena s tem, da obstaja v kristalni obliki in ima tališče med 190 in 200°C .
4. Natrijeva sol losartana po zahtevku 1, označena s tem, da obstaja v kristalni obliki z vezano vodo, pri čemer je količina vode med okoli $3,5\%$ in okoli $4,5\%$, ter izgubo vezane vode pri sušenju med okoli 100 in okoli 120°C .
5. Soli zemljoalkalijskih kovin losartana.
6. Sol zemljoalkalijske kovine losartana v skladu z zahtevkom 5, izbrana izmed magnezijeve ali kalcijeve soli.
7. Postopek priprave zemljoalkalijskih ali alkalijskih soli losartan označen s tem, da vsebuje naslednje korake:
 - a) da se raztopini losartana v alkoholu ali zmesi alkohola in neprotičnega topila doda alkoholat alkalijske ali zemljoalkalijske kovine;
 - b) da se dobljena sol obori ali izkristalizira;
 - c) da se dobljena oborjena ali izkristalizirana sol izolira s filtriranjem ali centrifugiranjem.
8. Postopek po zahtevku 7 pri čemer je zemljoalkalijska sol izbrana izmed magnezijeve ali kalcijeve soli; alkalijska sol pa je izbrana izmed kalijeve soli ali natrijeve soli.
9. Postopek po zahtevkih 7 in/ali 8 označen s tem, da je alkoholat alkalijske kovine izbran izmed natrijevega ali kalijevega *t*-butoksida.

10. Postopek po kateremkoli od zahtevkov 7 do 9, označen s tem, da je uporabljen alkohol *i*-propanol.
11. Postopek po kateremkoli od zahtevkov 7 do 10, označen s tem, da se alkalijska ali zemljoalkalijska sol obori ali izkristalizira z dodatkom neprotičnega topila.
12. Postopek priprave natrijeve soli označen z naslednjimi koraki:
 - a) da se raztopini losartana doda raztopina natrijevega hidroksida do pH med okoli 9 in okoli 12;
 - b) da se dobljena sol obori ali izkristalizira z dodatkom neprotičnega topila;
 - c) da se dobljena oborjena ali izkristalizirana sol izolira s filtriranjem ali centrifugiranjem.
13. Postopek po kateremkoli od zahtevkov 7 do 12, označen s tem, da je neprotično topilo *n*-heptan.
14. Postopek čiščenja losartana označen z naslednjimi koraki: pretvorbo losartana v sol; nadaljnjo izolacijo te soli; pretvorbo izolirane soli v losartan.
15. Postopek čiščenja losartana označen s tem, da vsebuje naslednja koraka:
 - a) da se pripravi alkalijska ali zemljoalkalijska sol losartana po kateremkoli od zahtevkov 7 do 11 ali da se pripravi natrijeva sol losartana po zahtevkih 12 in/ali 13;
 - b) da se iz dobljene izolirane soli pripravi losartan z nakisanjem z anorgansko kislino v organskem topilu.
16. Postopek po zahtevku 15 označen s tem, da je alkalijska sol losartana izbrana izmed kalijeve ali natrijeve soli in da se imenovana sol losartana izolira v kristalni obliki ter, da je priprava losartana iz imenovane izolirane soli z nakisanjem z anorgansko kislino v organskem topilu označena s tem, da vsebuje naslednje korake:
 - a) da se izolirana sol raztopi v vodi ali zmesi vode in organskega topila;
 - b) da se dobljeni raztopini doda anorganska kislina do pH med okoli 3,6 in okoli 3,8;

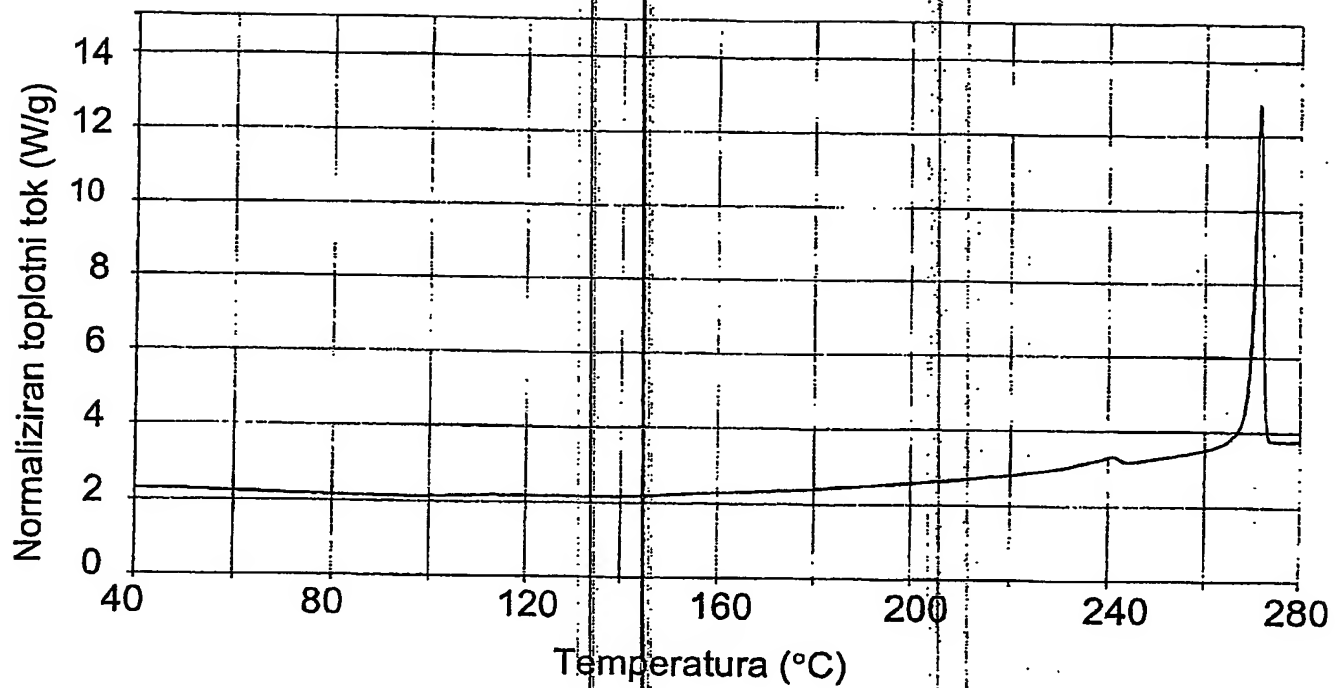
- c) da se dobljena raztopina ohladi pod okoli 10° C pri čemer se losartan obori;
 - d) da se tako dobljen oborjen losartan nadalje digerira z organskim topilom.
- 17. Postopek po zahtevkih 15 in/ali 16 označen s tem, da je anorganska kislina žveplova (VI) kisline.
 - 18. Postopek po zahtevkih 15 in/ali 16 označen s tem, da je organsko topilo etilacetat.
 - 19. Uporaba alkalijske ali zemljoalkalijske soli losartana v postopku čiščenja losartana po zahtevku 14 in/ali 15.
 - 20. Uporaba kristalinične natrijeve soli losartana v postopku čiščenja losartana po kateremkoli od zahtevkov 14 do 18.
 - 21. Farmacevtski pripravek, ki vsebuje kot aktivno učinkovino kristalinično natrijevo sol losartana ter farmacevtsko sprejemljive pomožne snovi.
 - 22. Farmacevtski pripravek, ki vsebuje kot aktivno učinkovino zemljoalkalijsko sol losartana ter farmacevtsko sprejemljive pomožne snovi.
 - 23. Uporaba kristalinične natrijeve soli losartana za pripravo zdravila.
 - 24. Uporaba kristalinične natrijeve soli losartana v skladu z zahtevkom 23 za pripravo zdravila za zdravljenje hipertenzije.

Lek farmacevtska družba d.d.

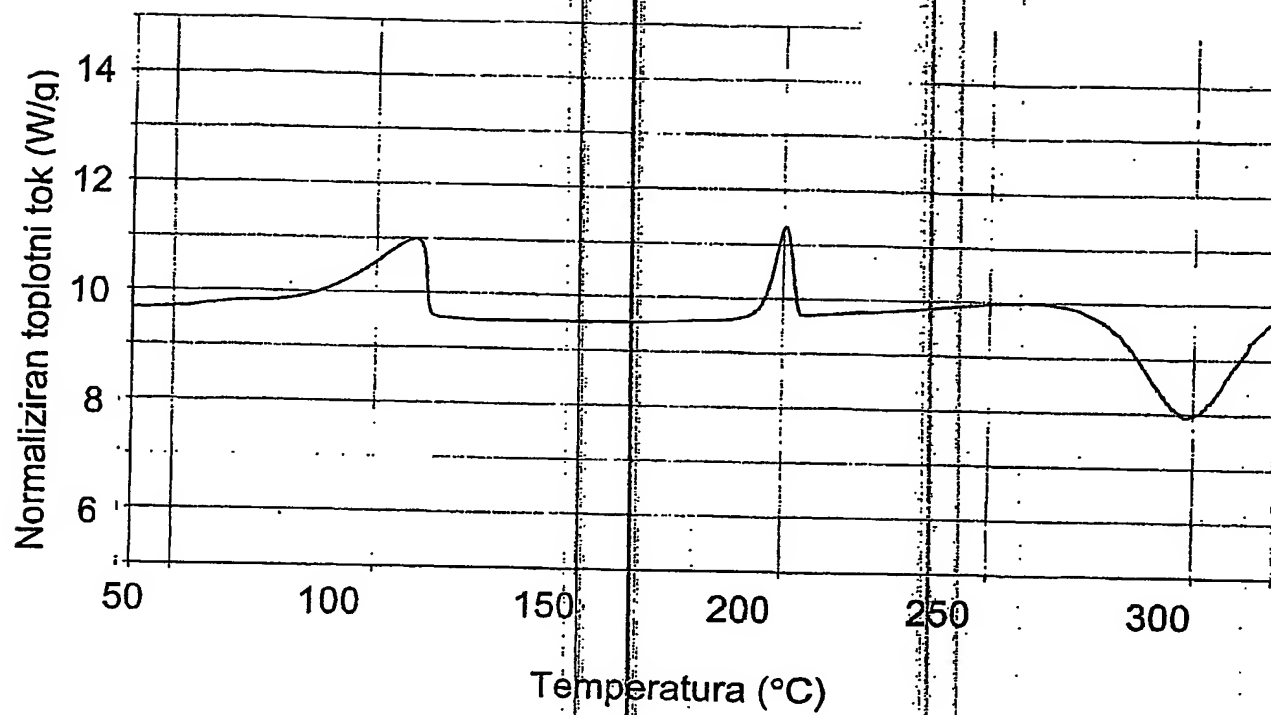
Postopek čiščenja losartana

Izvleček

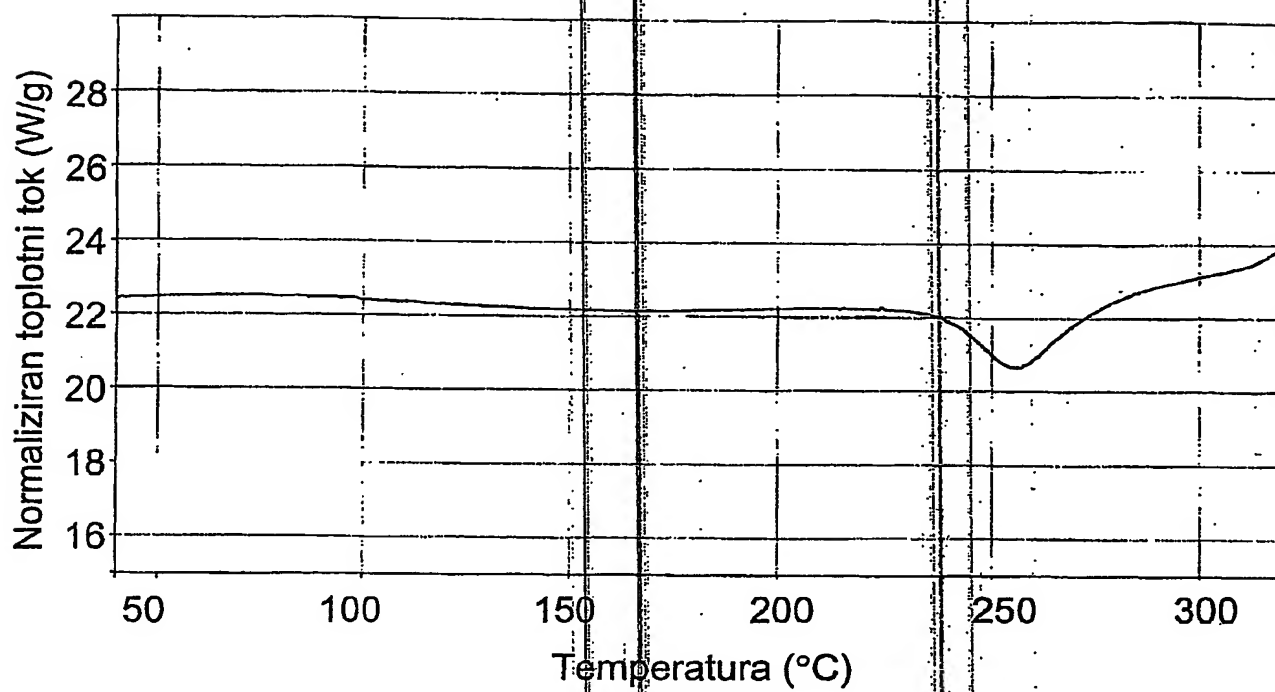
Postopek čiščenja 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola s prehodom amfofter – alkalijska ali zemljoalkalijska sol – amfoter, ki vodi preko izoliranih novih alkalijskih ali zemljoalkalijskih soli losartana.



Slika 1

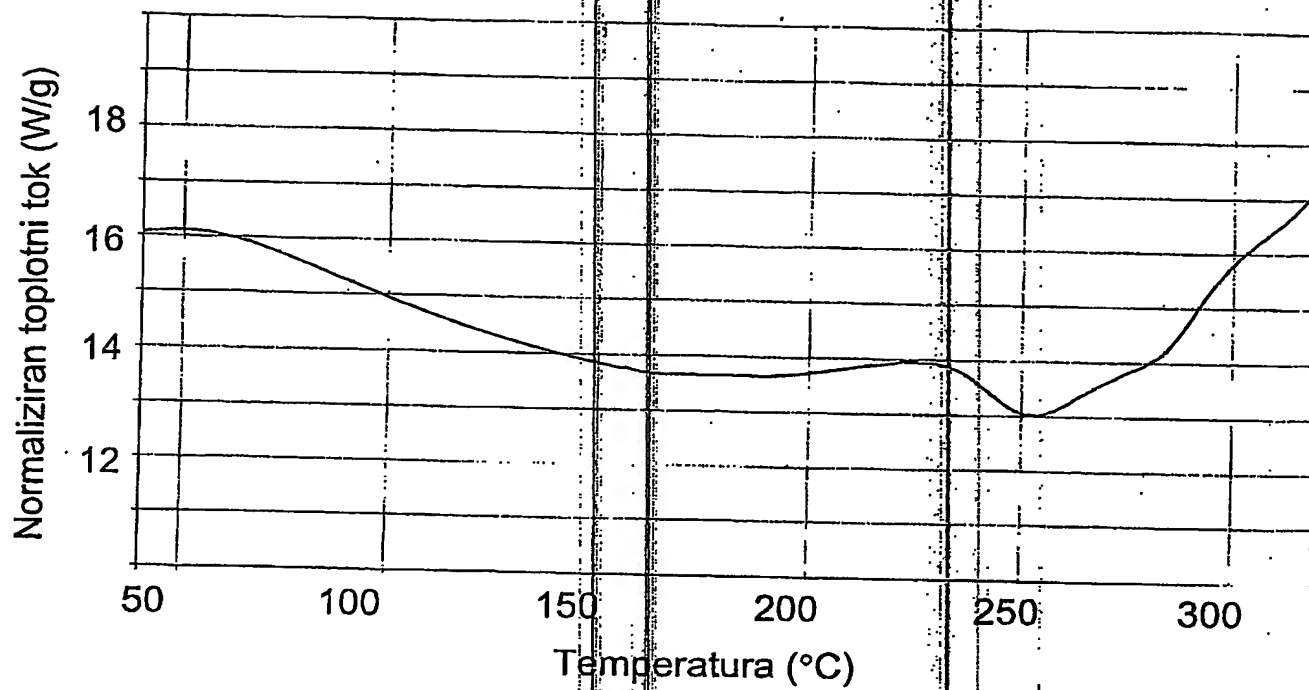


Slika 2

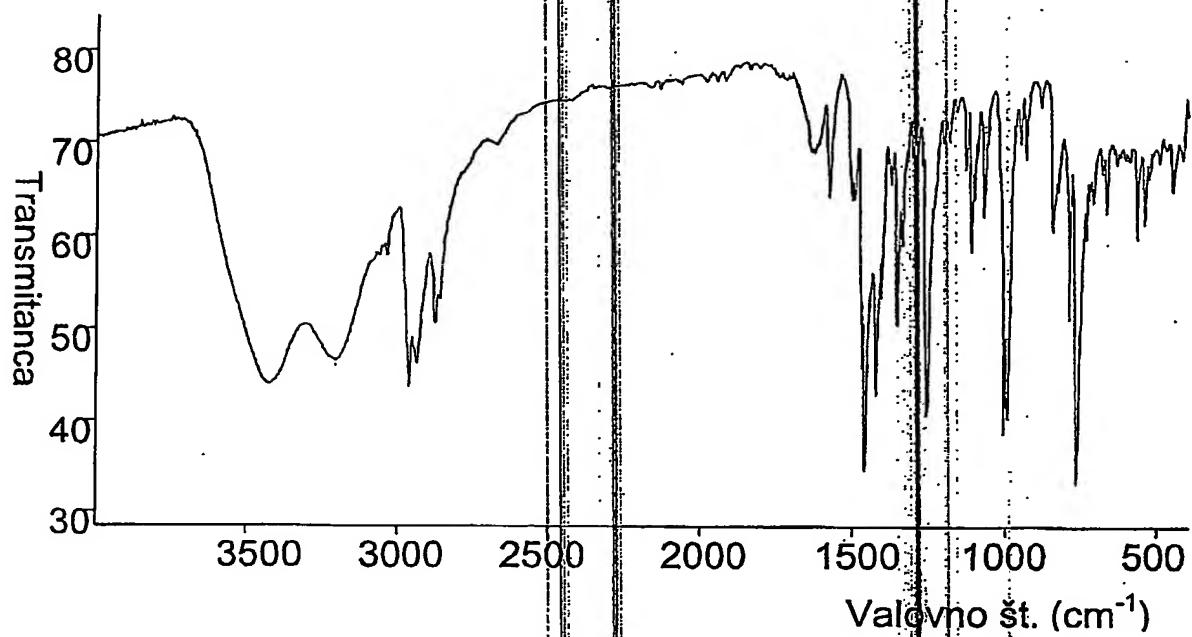


Slika 3

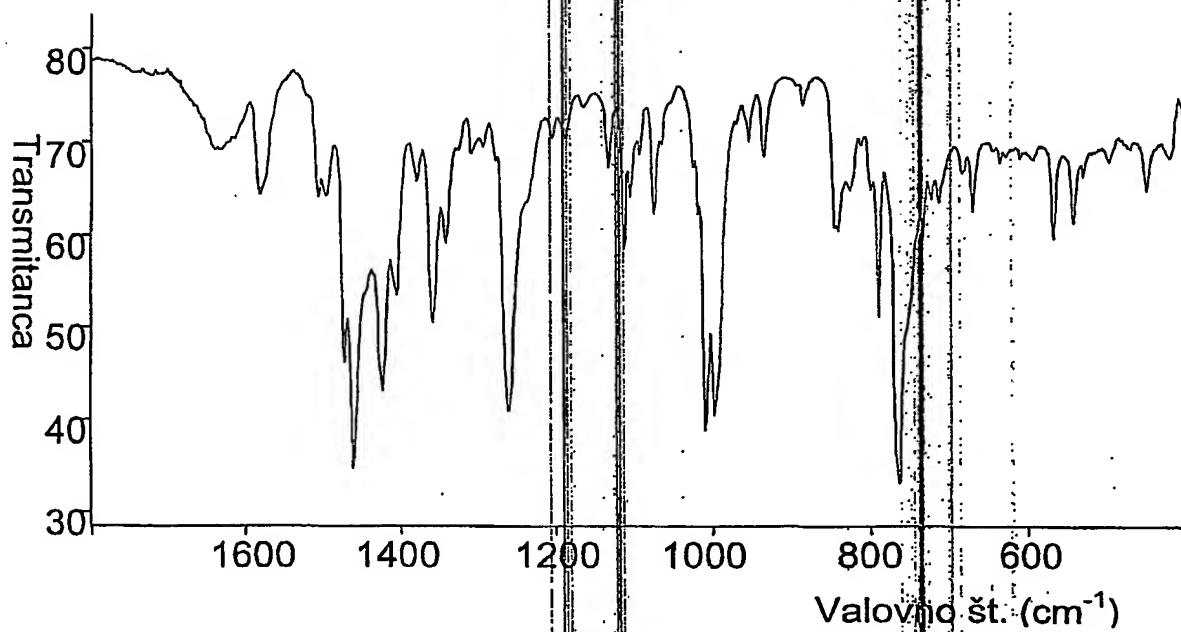
4/14



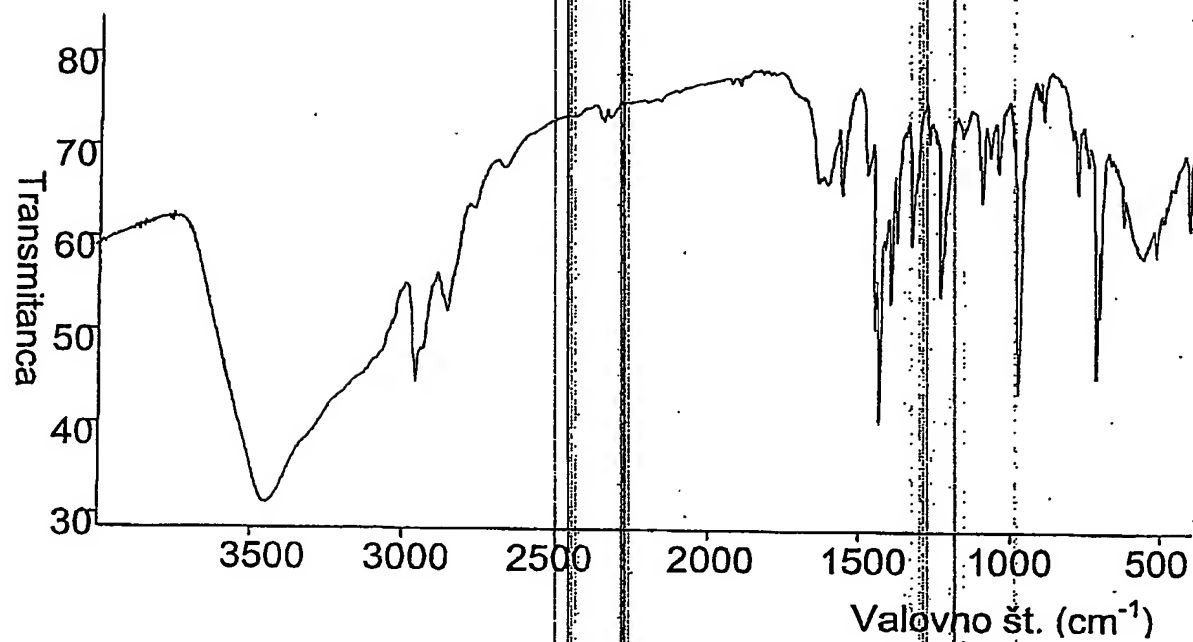
Slika 4



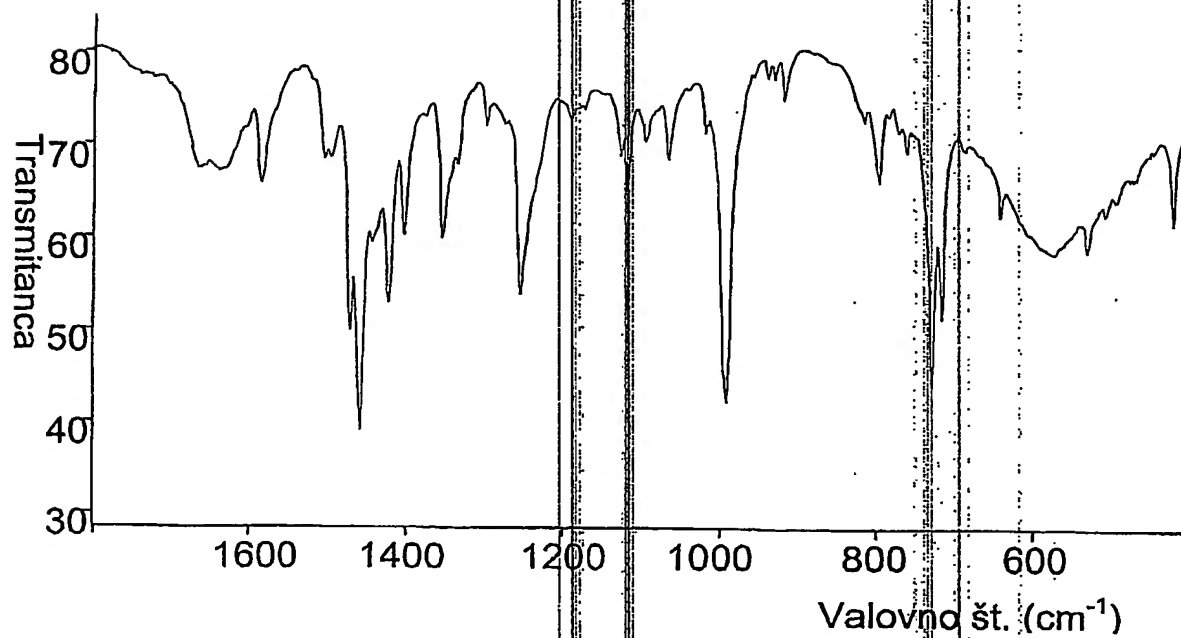
Slika 5



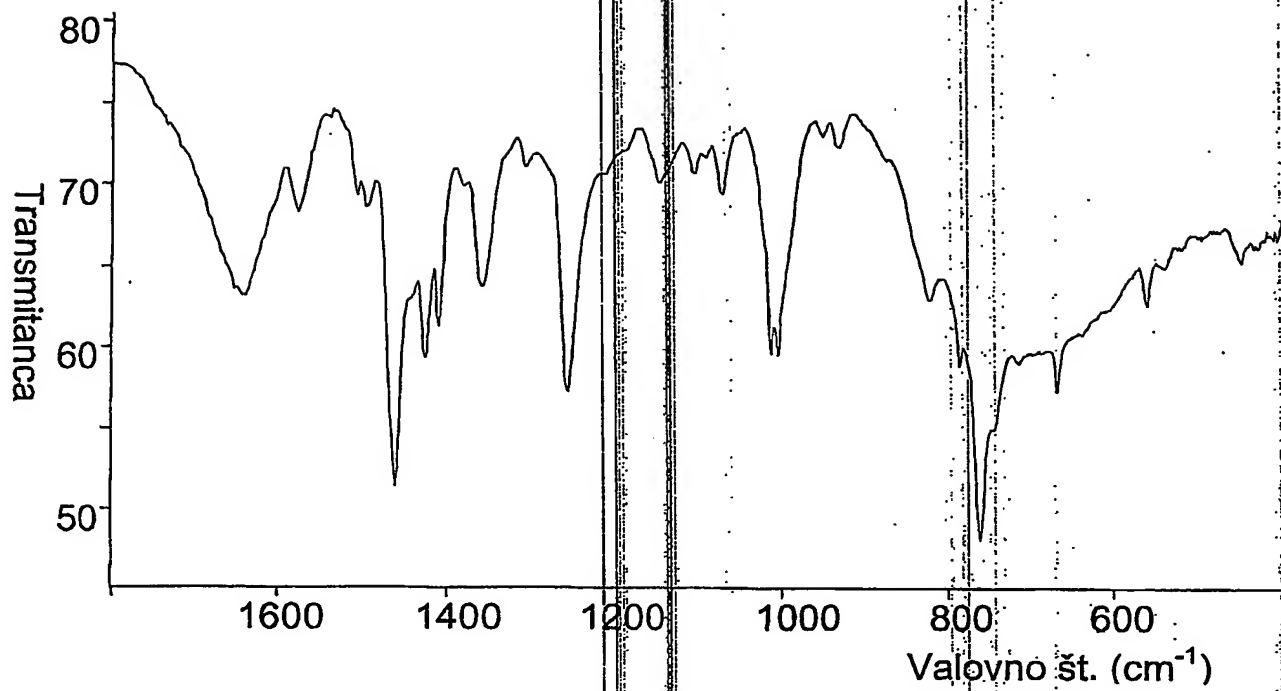
Slika 6



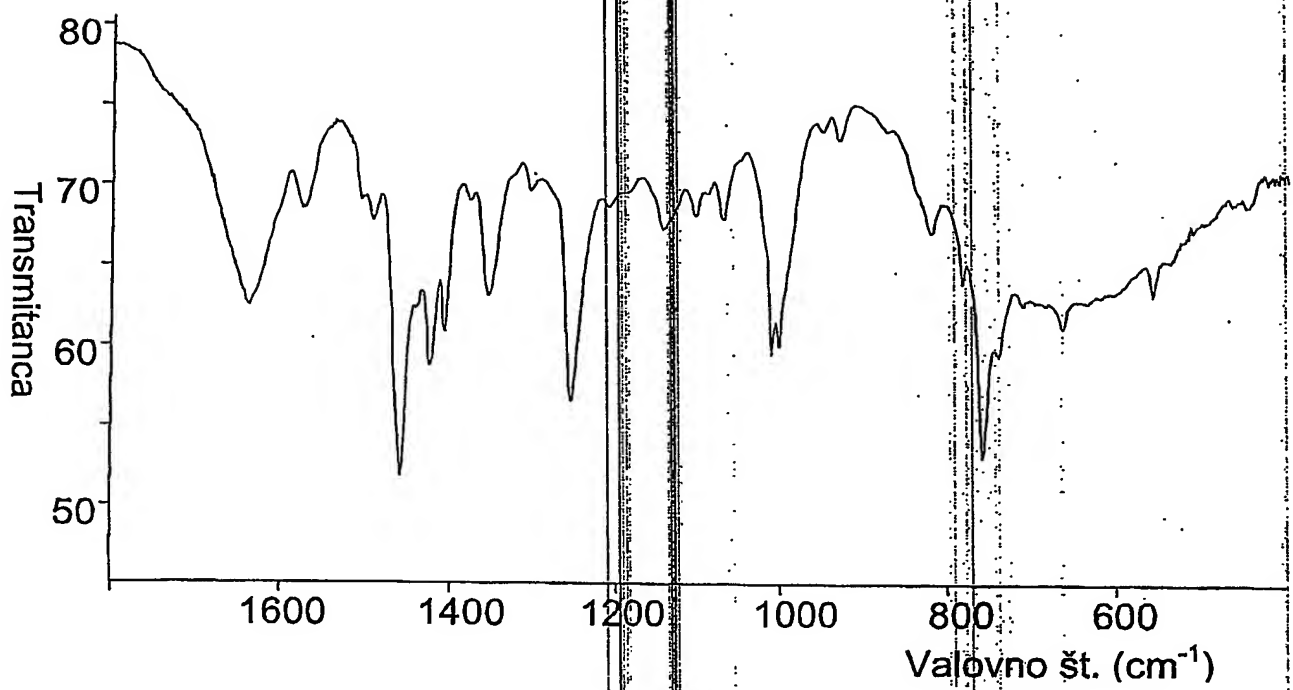
Slika 7



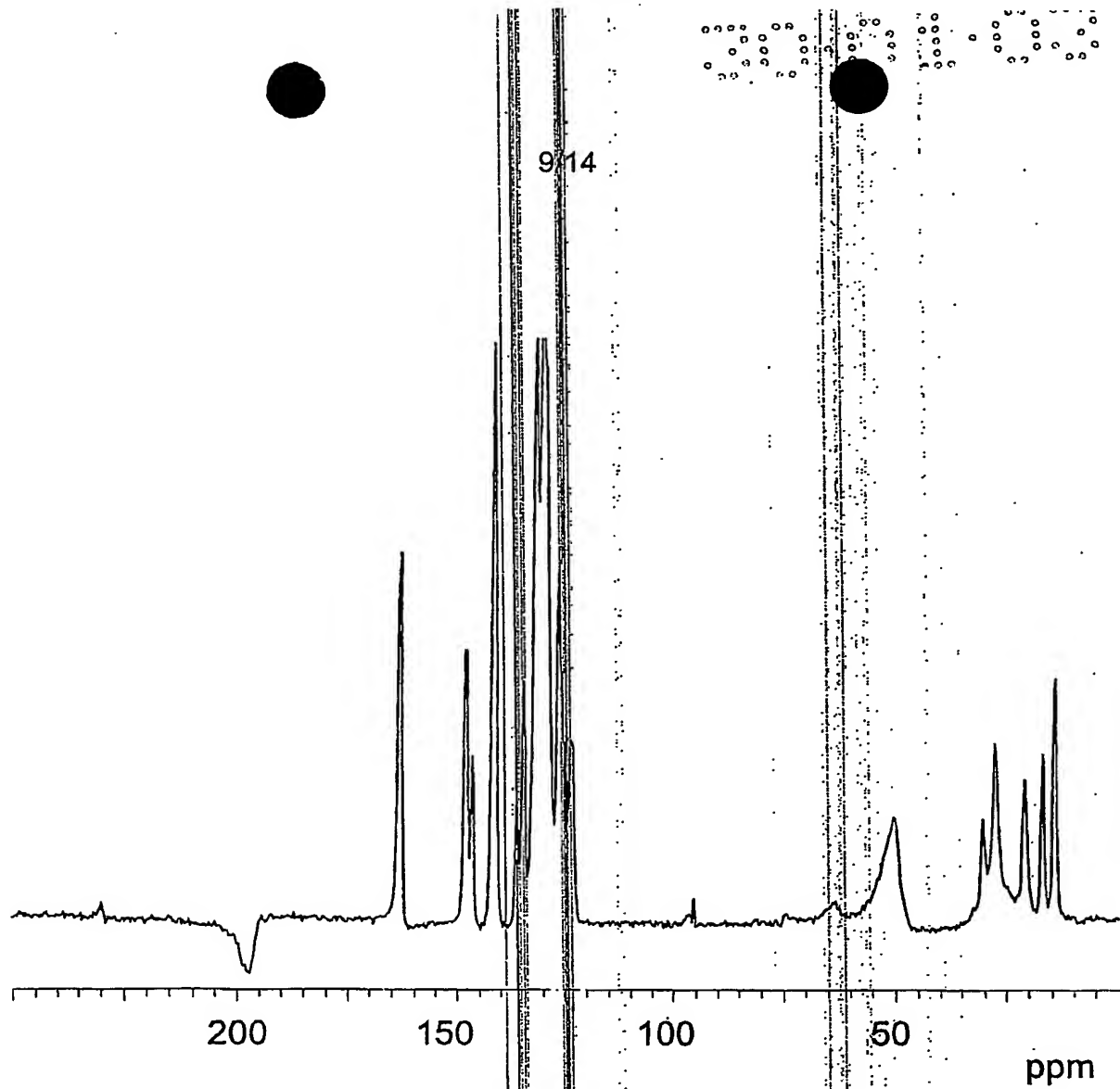
Slika 8



Slika 9

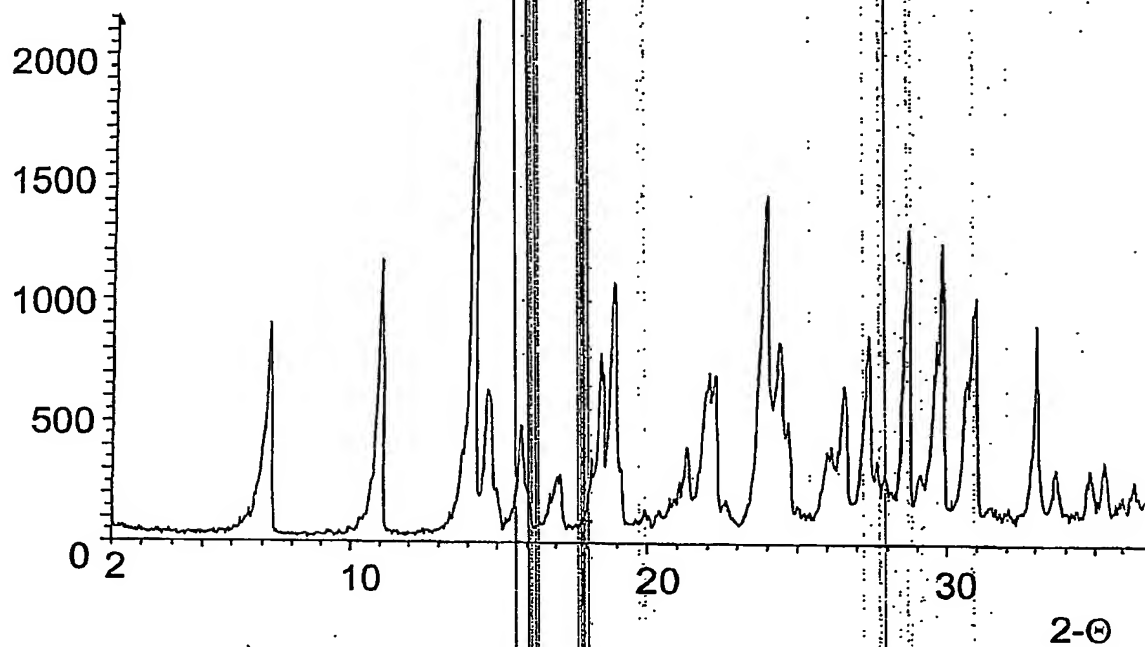


Sika 10



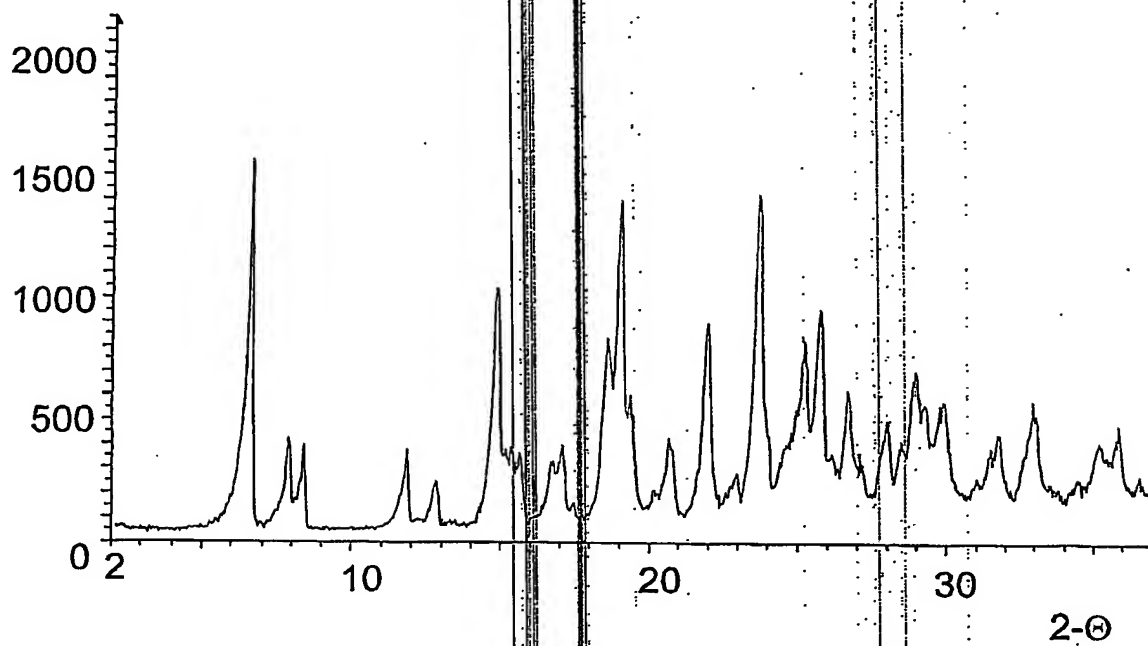
Slika 11

Intenziteta



Slika 12

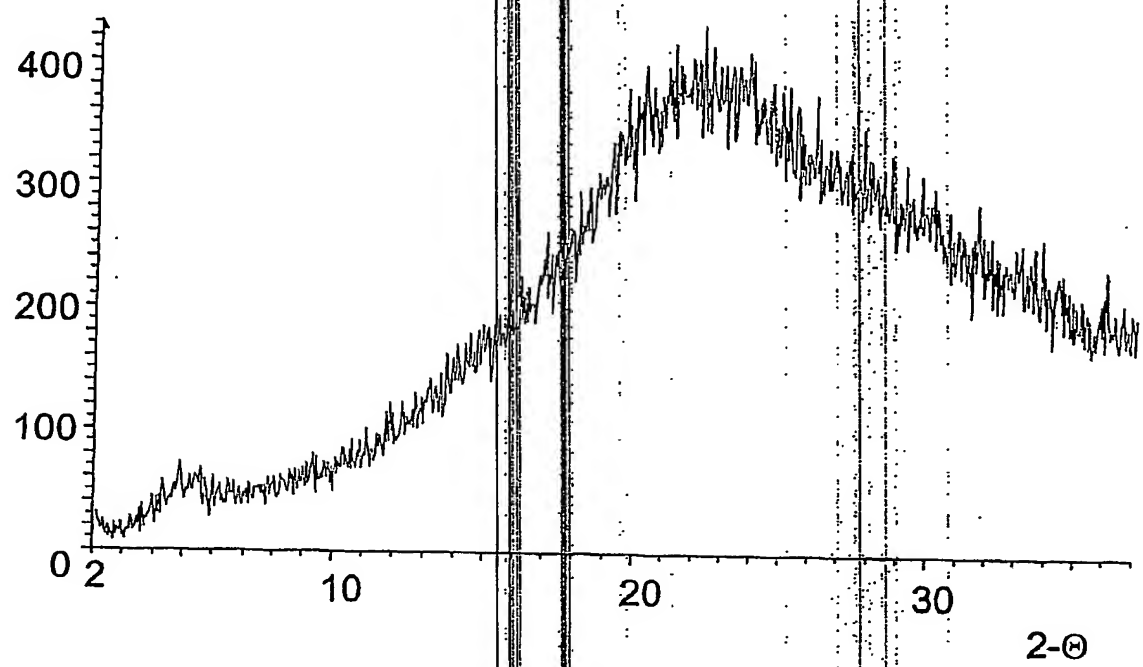
Intenziteta



Slika 13

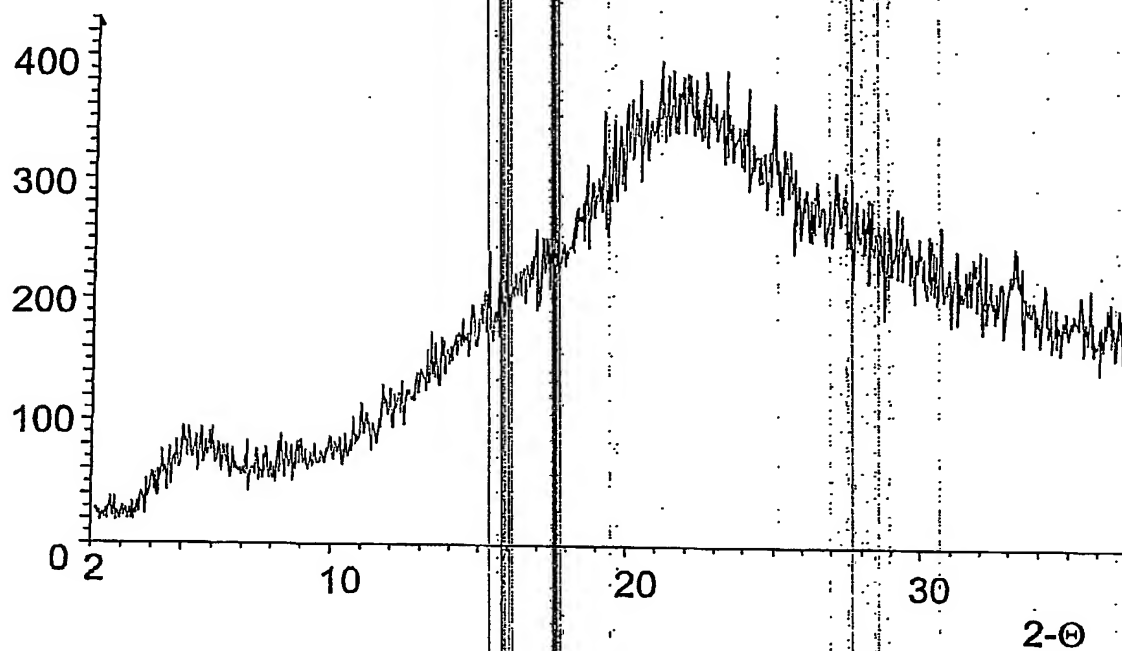
12/14

Intenziteta



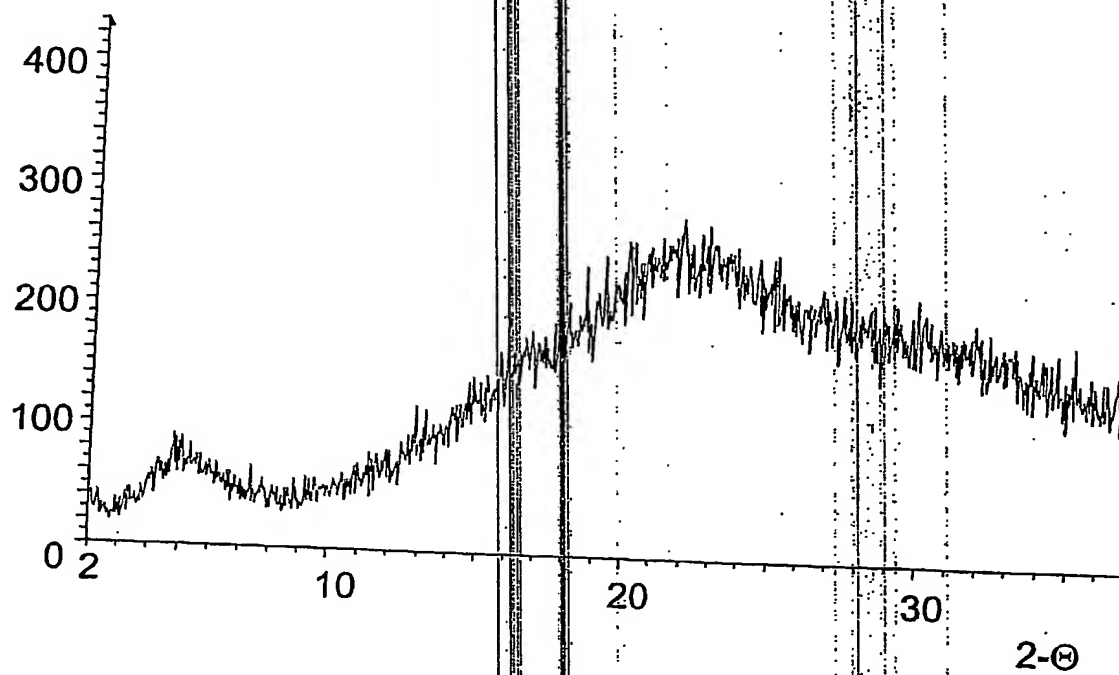
Slika 14

Intenziteta



Slika 15

Intenziteta



Slika 16

14/14

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.